

# 熊去氧胆酸与牛磺熊去氧胆酸联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的疗效比较

曹荣<sup>1\*</sup>, 胡旭东<sup>1</sup>, 柏涛<sup>1</sup>, 程海林<sup>1</sup>, 甘洪颖<sup>1</sup>, 黄少平<sup>1</sup>, 王英夫<sup>2#</sup> (1.武汉市医疗救治中心, 武汉 430023; 2.武汉市第六医院, 武汉 430015)

中图分类号 R575.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)04-0365-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.27

**摘要** 目的:观察并比较熊去氧胆酸(UDCA)与牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效。方法:将180例非酒精性脂肪肝患者随机均分为3组:对照组采用多烯磷脂酰胆碱治疗,UDCA组采用UDCA+多烯磷脂酰胆碱治疗,TUDCA组采用TUDCA+多烯磷脂酰胆碱治疗。3组疗程均为2个月。治疗后对3组患者的临床疗效、相关生理指标变化、体质量指标以及不良反应情况进行比较。结果:经过2个月的治疗,UDCA组和TUDCA组总有效率分别为83.3%和85.0%,2组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但均显著优于对照组(70.0%, $P<0.05$ )。3组患者的丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、谷氨酰转氨酶、甘油三酯、总胆固醇以及体质量指数较治疗前均有较大幅度的下降( $P<0.05$ ),而UDCA组与TUDCA组的下降幅度相当( $P>0.05$ ),但均优于对照组( $P<0.05$ )。3组均未见严重不良反应发生。结论:UDCA与TUDCA联合多烯磷脂酰胆碱用于非酒精性脂肪肝的治疗临床效果理想,二者疗效相当,且安全性较好。

**关键词** 非酒精性脂肪肝;多烯磷脂酰胆碱;熊去氧胆酸;牛磺熊去氧胆酸

## Comparison of Therapeutic Efficacy of Ursodesoxycholic Acid or Tauro-ursodesoxycholic Acid Combined with Polyene Phosphatidylcholine for Non-alcohol Fatty Liver Disease

CAO Rong<sup>1</sup>, HU Xu-dong<sup>1</sup>, BAI Tao<sup>1</sup>, CHENG Hai-lin<sup>1</sup>, GAN Hong-ying<sup>1</sup>, HUANG Shao-ping<sup>1</sup>, WANG Ying-fu<sup>2</sup> (1.Wuhan Treatment Center, Wuhan 430023, China; 2.Wuhan Sixth Hospital, Wuhan 430015, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe and compare therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) or tauro-ursodeoxycholic acid (TUDCA) combined with polyene phosphatidylcholine for non-alcohol fatty liver disease (NAFLD). **METHODS:** 180 patients with NAFLD were randomly divided into 3 groups: control group only received polyene phosphatidylcholine, and UDCA group and TUDCA group were treated with UDCA + polyene phosphatidylcholine and TUDCA + polyene phosphatidylcholine for 2 months, respectively. Clinical efficacy, related physiological indexes, body weight indexes and adverse drug reactions were compared among 3 groups after the treatment. **RESULTS:** After 2 months of treatment, the total effective rates of UDCA group and TUDCA group were 83.3% and 85.0%, and there was no statistical significance ( $P>0.05$ ); those of 2 groups were better than control group (70.0%,  $P<0.05$ ). The levels of ALT, AST, GGT, TG, TC and BMI were decreased remarkable in the 3 groups after the treatment ( $P<0.05$ ); the differences of decrease in UDCA group and TUDCA group were not statistical significance ( $P>0.05$ ) but were superior to control group ( $P<0.05$ ). No severe adverse drug reaction was found in 3 groups. **CONCLUSION:** UDCA or TUDCA combined with polyene phosphatidyl choline are effective and safe in the treatment of NAFLD, and therapeutic efficacies of them are almost same.

**KEY WORDS** Non-alcoholic fatty liver disease; Polyene phosphatidyl choline; Ursodeoxycholic acid; Tauroursodeoxycholic acid

脂肪肝是仅次于病毒性肝炎的第二大肝病,脂肪性肝病可由多种诱因引起,病变主体在肝小叶,是常见的弥漫性肝病之一,以肝细胞内甘油三酯(TG)蓄积过多和弥漫性肝细胞脂肪变性为主要病理特征<sup>[1]</sup>。非酒精性脂肪肝(NAFLD)是指除外酒精和其他明确的损肝因素所致,可发展为肝纤维化、肝硬化和终末期的肝病,是隐匿性肝硬化的重要病因之一<sup>[2]</sup>。随着人们生活方式及饮食习惯的改变,NAFLD的发病率正在逐年

升高,在世界范围内成为慢性肝病的较为常见病因之一<sup>[3]</sup>。为此,笔者在控制饮食和适量运动的基础上,对多烯磷脂酰胆碱联合熊去氧胆酸胶囊(UDCA)或牛磺熊去氧胆酸胶囊(TUDCA)治疗NAFLD的疗效进行比较,以为临床治疗提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择2010年5月—2012年3月门诊180例NAFLD患者,

护士,2009(9):57.

[10] 王沁亚.消除注射器死腔容积对皮试浓度影响的方法[J].实用护理杂志,1993,9(7):35.

\*副主任医师,本科。研究方向:肝脏疾病及小儿传染病。

#通信作者:副主任医师,本科。研究方向:肝脏疾病及皮肤性病。E-mail:wangyingfu@medmail.com.cn

[11] 闰玉霆,刘丽萍.两种破伤风抗毒素皮试液配制法假阳性率的比较分析[J].黑龙江护理杂志,1999,5(3):74.

[12] 于阗,陈华漫.我院4103例门诊破伤风抗毒素使用情况分析[J].中国药房,2010,21(40):3816.

(收稿日期:2012-03-13 修回日期:2012-10-26)

纳入标准:(1)参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》(2010)<sup>[4]</sup> 西医非酒精性单纯性脂肪肝诊断标准确诊;(2)血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和(或)天冬氨酸氨基转移酶(AST)超过正常值的2倍;(3)无药物性肝损害史;(4)血清TG $\geq$ 1.71 mmol/L和(或)总胆固醇(TC) $\geq$ 5.98 mmol/L;(5)B超检查显示脂肪肝特异性改变,肝脏轻度或中度肿大。排除标准:(1)自身免疫性肝炎、肝硬化、遗传性肝病以及肝细胞癌和出血倾向明显者;(2)正在使用肝素,甲状腺素治疗药和其他影响血脂代谢药物以及心、脑、肾功能不全的患者。在所有患者均签署知情同意后,将180例患者按就诊顺序随机均分为对照组、UDCA组、TUDCA组,3组患者的年龄、性别、病情轻重程度及病程等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。3组患者一般资料见表1。

表1 3组患者一般资料

Tab 1 General information of patients in 3 groups

组别	性别,例		年龄,岁		病程		
	男性	女性	范围	平均	最短,月	最长,年	平均,年
对照组	28	32	23~63	42.5 $\pm$ 20.5	4	3	1.8
UDCA组	30	30	33~62	44.7 $\pm$ 17.2	6	2.5	1.9
TUDCA组	26	34	29~58	43.9 $\pm$ 14.1	6	2.5	1.8

### 1.2 治疗方法及观察指标

UDCA组给予UDCA胶囊(德国霍克大药厂,每粒250 mg)1粒,多烯磷脂酰胆碱胶囊(赛诺菲-安万特制药有限公司,每粒456 mg)2粒,tid,饭后口服;TUDCA组给予TUDCA胶囊(意大利贝斯大药厂,每粒250 mg)1粒,多烯磷脂酰胆碱胶囊(赛诺菲-安万特制药有限公司,每粒456 mg)2粒,

tid,饭后口服;对照组仅给予多烯磷脂酰胆碱胶囊(赛诺菲-安万特制药有限公司,每粒456 mg)2粒,tid,饭后口服。3组疗程均为2个月,治疗期间3组患者均行饮食控制20~25 kcal/(kg·d)及运动治疗600~800 kcal/d,疗程前后测定患者的体质量指数(BMI)、空腹血清ALT、AST、谷氨酰转氨酶(GGT)、TG、TC以及B超检查。

### 1.3 疗效判定标准<sup>[5]</sup>

显效:症状、体征基本消失,肝功能、血脂各项指标恢复正常或下降50%以上,B超显示肝内光点均匀,肝内小血管走向清晰或显示尚可,肝深部回声正常或轻度减弱;有效:症状体征明显改善,肝功能、血脂各项指标下降10%~50%,B超显示肝内光点均匀及小血管显示较前有所改善;无效:症状、体征无明显改善,肝功能、血脂各项指标下降10%以下,B超肝声像图无明显变化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times$ 100%。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件进行统计处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3组间的均数比较采用 $t$ 检验;等级资料采用秩和检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后3组患者肝功能、血脂指标变化

治疗后,3组各项指标均较治疗前显著下降( $P<0.05$ ),且治疗后UDCA组和TUDCA组各项指标值均较对照组有所下降( $P<0.05$ );治疗后TUDCA组各项指标下降幅度与UDCA组相当( $P>0.05$ ),详见表2。

### 2.2 3组患者临床疗效比较

表2 3组患者治疗前后肝功能、血脂以及体质量指数指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of liver function, blood lipid and BMI among 3 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT,U/L		AST,U/L		GGT,U/L		TG,mmol/L		TC,mmol/L		BMI,kg/m <sup>2</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	132.4 $\pm$ 33.9	58.7 $\pm$ 19.4*	121.7 $\pm$ 31.8	55.2 $\pm$ 17.2	165.7 $\pm$ 63.9	67.3 $\pm$ 15.9	3.14 $\pm$ 1.39	2.16 $\pm$ 1.47	6.24 $\pm$ 1.46	5.77 $\pm$ 1.52	27.54 $\pm$ 1.65	26.47 $\pm$ 1.72
UDCA组	60	129.9 $\pm$ 37.4	45.7 $\pm$ 15.3**	125.4 $\pm$ 28.9	41.3 $\pm$ 15.4	158.4 $\pm$ 71.6	45.7 $\pm$ 16.2	3.08 $\pm$ 1.52	1.76 $\pm$ 1.19	6.15 $\pm$ 1.73	5.12 $\pm$ 1.48	27.68 $\pm$ 1.72	25.78 $\pm$ 1.83
TUDCA组	60	135.4 $\pm$ 29.8	47.2 $\pm$ 14.9**	122.7 $\pm$ 33.2	42.7 $\pm$ 13.6	167.8 $\pm$ 67.4	46.8 $\pm$ 14.1	3.17 $\pm$ 1.23	1.59 $\pm$ 1.28	6.32 $\pm$ 1.78	5.09 $\pm$ 1.39	26.98 $\pm$ 2.13	25.67 $\pm$ 1.76

UDCA组、TUDCA组以及对照组的总有效率分别为83.3%、85.0%和70.0%,UDCA组和TUDCA组的显效、有效以及总有效率均较对照组高( $P<0.05$ );而TUDCA组和UDCA组疗效相当( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 3组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of clinical efficacy among 3 groups [case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率,%
对照组	26(43.3)	16(26.7)	18(30.0)	70.0
UDCA组	32(53.3)	18(30.0)	10(16.7)	83.3
TUDCA组	34(56.7)	17(28.3)	9(15.0)	85.0

### 2.3 3组患者不良反应比较

服药期间3组均未见严重不良反应发生。UDCA组和TUDCA组各有1例出现较为轻微的胃肠道反应,主要表现为:便秘、恶心和上腹不适,均自行缓解,2组不良反应的发生率均为1.7%。而对照组未见临床表现的不良反应,其不良反应发生率与UDCA组以及TUDCA组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。服药期间3组均无因不良反应退出试验者。

## 3 讨论

NAFLD是一种无过量饮酒史的以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征,目前认为本病是一种

与胰岛素抵抗(IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤,疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化和肝细胞癌<sup>[6]</sup>。

多烯磷脂酰胆碱渗入细胞膜和亚细胞膜内,以整个分子主动地与肝细胞膜及细胞器膜相结合,变成生物膜的一部分,从而增加膜的完整性、稳定性和流动性<sup>[7]</sup>。使受损的肝功能和酶活力恢复正常,调节肝脏的能量平衡,促进肝组织再生。同时,将中性脂肪和胆固醇转化成容易代谢的形式进而生成卵磷脂,促进肝脂肪分解,从而消耗肝脂肪;降低动脉血中的甘油及游离脂肪酸的浓度,减少肝脏对甘油的吸收而有效的抑制肝脏TG、TC及脂肪酸的合成<sup>[8]</sup>。

UDCA是酒精性和脂肪性肝病、病毒性肝炎、药物性肝炎等胆汁淤积性肝病的首选药物,能够抑制肝脏胆固醇的合成,促进液态胆固醇晶体复合物形成,后者可加速胆固醇从胆囊向肠道排泄清除,减少肝脏脂肪,增加肝脏过氧化氢酶的活性,促进肝糖原的蓄积,提高肝脏抗毒解毒能力,并可降低肝脏和血中TG的浓度<sup>[9]</sup>。TUDCA作为最新的胆汁酸药物,体内及体外研究显示<sup>[10]</sup>,其与UDCA相比有更强的细胞保护作用。应用UDCA治疗由丙型肝炎病毒引起的慢性病毒性肝炎,可明显降低血清转氨酶水平,减缓病程进展。同时,TUDCA抑制转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )合成及表达,进而抑制肝星状细胞

# 广东省63例钙拮抗药致心脏不良反应报告分析

李 洵<sup>1\*</sup>, 刘秋琼<sup>1#</sup>, 陈文颖<sup>1</sup>, 黄李琳<sup>2</sup>, 林秋晓<sup>1</sup>, 谭淑敏<sup>1</sup>(1.广东省人民医院药学部/广东省医学科学院, 广州 510080; 2.中山市食品药品监督管理局, 广东 中山 528400)

中图分类号 R969.3;R972\*.4 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)04-0367-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.04.28

**摘要** 目的:了解钙拮抗药致心脏不良反应(ADR)的发生特点及规律,以减少ADR的重复发生。方法:对广东省2002年1月—2012年6月上报的63例钙拮抗药致心脏ADR进行统计、分析。结果:心脏ADR的发生与性别关系不大,与年龄关系密切,以41岁以上的中、老年患者居多;ADR发生时间多集中在24 h内;二氢吡啶类钙拮抗药引起的ADR比例最高(60例,95.24%);心脏ADR临床表现以心悸、心动过速、心律失常等为主,其中心悸构成比例最高(76.19%);心脏ADR报告药物剂型以普通片构成比例最高(58.73%),缓、控释制剂导致的ADR明显减少。结论:应加强高血压患者应用钙拮抗药的ADR监测工作,及时预防、上报ADR,以降低ADR的发生率。

**关键词** 钙拮抗药;不良反应;分析

**Analysis of 63 Cases of Cardiac Adverse Reactions Induced by Calcium Antagonists in Guangdong Province**  
LI Xun<sup>1</sup>, LIU Qiu-qiong<sup>1</sup>, CHEN Wen-ying<sup>1</sup>, HUANG Li-lin<sup>2</sup>, LIN Qiu-xiao<sup>1</sup>, TAN Shu-min<sup>1</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Guangdong Provincial People's Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China; 2.Zhongshan Food and Drug Administration, Guangdong Zhongshan 528400, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To probe into the occurrence of calcium antagonists induced cardiac adverse reactions (ADR), and to explore the regularity of it in order to provide guidance for clinical rational drug use and ensure safe and effective drug use. METHODS: A total of 63 cases of calcium antagonists drug induced cardiac ADR reported by Guangdong province between Jan. 2002 and Jun. 2012 were analyzed statistically. RESULTS: The occurrence of cardiac ADR was not significantly associated with gender but closely related with age. ADR was mostly found in elderly patients aged 41 years old or above; the time of ADR occurred mostly within 1 day; dihydropyridine calcium antagonist caused cardiac ADR took up the highest proportion (60 cases, 95.24%); main clinical manifestations were heart palpitations, tachycardia, arrhythmias and so on, and palpitation occupied the highest percentage (76.19%); high proportion of cardiac ADR were caused by conventional tablets (58.73%), and the number of cardiac ADR induced by controlled or sustained-release formulations was reduced significantly. CONCLUSION: ADR monitoring, timely prevention, reporting and updating of ADR should be more emphasized in hypertensive patients receiving calcium antagonist to reduce the incidence of ADR and further enhance the effect of drug treatment.

**KEY WORDS** Calcium antagonists; Adverse drug reactions; Analysis

(HSC)活化,减少肝组织细胞外基质(ECM)合成,减低其在肝脏中的沉积,发挥抗纤维化作用。

综上所述,UDCA 胶囊和TUDCA 胶囊已应用于临床多年,本研究结果表明,经过2个月的治疗,UDCA组和TUDCA组在改善肝功能、降低血脂以及B超影像学改善方面均优于对照组,疗效确切,且TUDCA组与UDCA组疗效相当。治疗过程中未见严重不良反应发生。

## 参考文献

- [1] 赵昱,刘蜻蜻,徐艳,等.天然药物防治非酒精性和酒精性脂肪肝的研究进展[J].国际药学研究杂志,2012,37(6):408.
- [2] 刘芳.非酒精性脂肪肝的诊治新进展[J].中国当代医药,2011,18(21):20.
- [3] 马雄,魏珏.非酒精性脂肪肝病伴发纤维化的研究现状

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:020-83827812。  
E-mail:stella26@21cn.com

# 通信作者:主任中药师。研究方向:医院药学。电话:020-83827812。E-mail:W4444@163.com

[J].药品评价,2007,4(4):282.

- [4] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊断标准[J].中华肝脏病杂志,2003,11(2):71.
- [5] 李晖,杨晓冬,李晓林,等.六味五灵片治疗非酒精性脂肪性肝病31例[J].中西医结合肝病杂志,2011,21(3):178.
- [6] 张忠勇,祁月英,苏秀海,等.非酒精性脂肪肝治疗研究进展[J].现代中西医结合杂志,2012,21(8):902.
- [7] 肖霞,吴剑.多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝的临床观察[J].四川医学,2012,33(4):674.
- [8] 杨锡梅,卜凡叶,王景坤,等.多烯磷脂酰胆碱治疗脂肪肝的体会[J].医学信息,2011,24(2):715.
- [9] 张晓峰,王立福,白云峰,等.泽泻联合熊去氧胆酸胶囊治疗非酒精性单纯性脂肪肝疗效观察[J].中华中医药学刊,2012,30(2):274.
- [10] 王丹,杨玲,黄金明,等.牛磺熊去氧胆酸抑制四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化[J].世界华人消化杂志,2010,18(19):1979.

(收稿日期:2012-06-20 修回日期:2012-10-08)